

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001902

International filing date: 09 February 2005 (09.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-035986  
Filing date: 13 February 2004 (13.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

14.02.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 4 年   2 月 1 3 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 4 - 0 3 5 9 8 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 4 - 0 3 5 9 8 6 ]

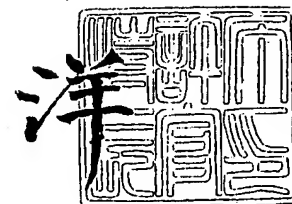
出   願   人      株式会社ヤクルト本社  
Applicant(s):



2 0 0 5 年   3 月 2 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 6 0 7 1

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P00511602  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内  
    【氏名】 中沢 真子  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内  
    【氏名】 相山 律男  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000006884  
    【氏名又は名称】 株式会社ヤクルト本社  
【代理人】  
    【識別番号】 110000084  
    【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所  
    【代表者】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100068700  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 有賀 三幸  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100077562  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高野 登志雄  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100096736  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100089048  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 浅野 康隆  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100101317  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 的場 ひろみ  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100117156  
    【弁理士】 /  
    【氏名又は名称】 村田 正樹  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100111028  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 山本 博人  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 164232  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

酢酸及び酢酸ナトリウムを含有し、pHが2～5であることを特徴とするカンプトテシン類含有水溶液製剤。

【請求項 2】

更にサイクロデキストリンを含有する請求項 1 記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤。

【請求項 3】

カンプトテシン類が、7-エチル-10-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシカンプトテシンである請求項 1 又は 2 記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤

【請求項 4】

水溶液製剤が、抗腫瘍性製剤である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤。

【請求項 5】

注射用製剤である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤。

## 【書類名】 明細書

【発明の名称】 カンプトテシン類含有水溶液製剤

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、カンプトテシン類の溶解性に優れ、安定な水溶液製剤に関するものである。

## 【背景技術】

【0002】

カンプトテシン (camptothecin, CPT) は、中国原産の喜樹 (camptotheca acuminata) の葉や樹皮などに含有されるアルカロイドであり、またカンプトテシンの半合成誘導体である 7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシン (CPT-11) (特許文献1参照) は、カンプトテシンの高い抗腫瘍活性を維持し、かつ毒性が軽減された化合物として特に重要な物質である。この 7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシンは、生体内で代謝され、半合成誘導体である 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) (特許文献2参照) となり、活性が現れるとされている。

【0003】

7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシン等のカンプトテシン類の患者への投与は、主に静注により行なわれる。このため、現在 7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシン等のカンプトテシン類は、ソルビトールなどにより等張化した製剤として上市され、流通し使用されている。この製剤化についてはこれまで種々の試みがなされており、例えば、カンプトテシン誘導体をコラーゲンと 2-ヒドロキシエチル・メタクリレートのコ・ポリマーに含有させた徐放性製剤 (特許文献3参照) やカンプトテシン又はその誘導体をポリ乳酸-グリコール酸共重合体からなる担体に含有せしめた徐放性製剤 (特許文献4参照) が知られている。

しかしながら、カンプトテシン類は水に対する溶解性が低く、加熱して水溶液製剤を調製しなくてはならず、工程の簡略化のために加熱を要しないで製造可能なカンプトテシン類を含有する水溶液製剤の開発が望まれている。

【特許文献1】 特公平3-4077号公報

【特許文献2】 特公昭62-47193号公報

【特許文献3】 特開平7-277981号公報

【特許文献4】 特開平10-17472号公報

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、製造時に加熱する必要がなく、カンプトテシン類が安定に溶解しているカンプトテシン類含有水溶液製剤を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意研究を行なった結果、カンプトテシン類を含有する水溶液製剤に、酢酸及び酢酸ナトリウムを配合し特定の pH 範囲に調整すると、カンプトテシン類の水溶液中への溶解性が増大し、従来よりもカンプトテシン類を高濃度で溶解し、安定なカンプトテシン類含有水溶液製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、酢酸及び酢酸ナトリウムを含有し、pH が 2~5 であることを特徴とするカンプトテシン類含有水溶液製剤を提供するものである。

## 【発明の効果】

【0007】

本発明の水溶液製剤には、製造時に加熱することなくカンプトテシン類を高濃度に溶解することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0008】

本発明で使用するカンプトテシン類は、水溶液製剤の有効成分であり、例えば、10-ヒドロキシカンプトテシン、11-ヒドロキシカンプトテシン、9-メトキシカンプトテシン、10-メトキシカンプトテシン、11-メトキシカンプトテシン等の天然由来のものが挙げられ、また、天然のカンプトテシン等を原料に用いて化学修飾して得られる7-エチル-10-ビペリジノビペリジノカルボニルオキシカンプトテシン（以下、CPT-11と記載することもある）等の化合物も挙げられる。カンプトテシン類としてはCPT-11が好ましい。

## 【0009】

本発明の水溶液製剤で使用する酢酸ナトリウムは、水溶液製剤中で酢酸及びアルカリ剤を添加して生成させてもよい。この場合、アルカリ剤としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。また、水溶液製剤中において、他の化合物との塩交換によって酢酸ナトリウムを形成してもよい。

## 【0010】

本発明の水溶液製剤中において、酢酸及び酢酸ナトリウムは、酢酸に換算して0.1～5.0重量%、更に0.3～3.0重量%、特に0.5～2.0重量%含有するのが、カンプトテシン類の溶解性の点で好ましい。

本発明の水溶液製剤に用いられるカンプトテシン類100mgに対し、酢酸及び酢酸ナトリウムは酢酸換算量で300～2000mg、更に500～2000mg、特に800～1500mg含有するのが、カンプトテシン類の水溶液性剤中への溶解性向上の点で好ましい。

## 【0011】

本発明の水溶液製剤に、更にサイクロデキストリンを加えると、カンプトテシン類の溶解性がより向上し好ましい。サイクロデキストリンは、6～12個のグルコース分子が $\alpha$ -1,4グルコシド結合で環状に連なった非還元性マルトオリゴ糖であって、 $\alpha$ -サイクロデキストリン、 $\beta$ -サイクロデキストリン、 $\gamma$ -サイクロデキストリン及びそれらの誘導体が挙げられる。サイクロデキストリンの誘導体としては、マルトシルサイクロデキストリン、グルコシルサイクロデキストリン、ジメチルサイクロデキストリン、ヒドロキシプロピルサイクロデキストリン等が挙げられる。サイクロデキストリンとしては、 $\beta$ -サイクロデキストリン、 $\gamma$ -サイクロデキストリン、ヒドロキシプロピル $\beta$ -サイクロデキストリン等が好ましい。

## 【0012】

本発明のカンプトテシン類含有水溶液製剤中には、サイクロデキストリンは、1～20重量%、特に1.5～14重量%含有するのが、カンプトテシン類の溶解性の点で好ましい。

本発明の水溶液製剤に用いられるカンプトテシン類100mgに対し、サイクロデキストリンは、30～1000mg、特に90～700mg含有するのが、カンプトテシン類の水溶液性剤中への溶解性向上の点で好ましい。

## 【0013】

本発明の水溶液製剤のpHは、室温（25℃）において2～5であるが、2.5～4.8とするのがカンプトテシン類の溶解性の点でより好ましい。pH調整は、酢酸、塩酸、硫酸等の酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のナトリウムを含有するアルカリを用いて行うのが好ましい。

## 【0014】

本発明の水溶液製剤は、有効成分であるカンプトテシン類が優れた悪性腫瘍治療効果を有することから、抗腫瘍性製剤として有用である。対象悪性腫瘍としては、肺がん、子宮がん、卵巣がん、胃がん、結腸・直腸がん、乳がん、リンパ腫、脾臓がん等が挙げられる。

## 【0015】

また、本発明の水溶液製剤の剤形としては、注射用製剤、特に静脈内投与用製剤が好ましい。当該注射用製剤とするにあたって、上記成分以外に注射用蒸留水、グルコース、マ

ンノース、乳糖に代表される糖類、食塩、リン酸塩等に代表される無機塩類、HEPES、PIPES等の有機アミン、その他通常注射剤に用いる安定剤、賦形剤、緩衝剤等の成分を用いても良い。注射用製剤中にカンプトテシン類は、1～50mg/mL、特に10～30mg/mL含有するのが好ましい。

#### 【実施例】

##### 【0016】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

##### 【0017】

#### 実施例 1

表 1 に記載の酢酸を用いて pH を調整した水溶液 10 mL に CPT-11 を 250～500 mg 加えて、10 分間超音波処理して CPT-11 を水中に分散、溶解させて後、所要日数、室温で攪拌した。次いで、溶液をサンプリングし、3000 r/min で 30 分間遠心分離し、上清を 0.45  $\mu$  フィルターでろ過した。ろ取した上清 1 mL を精確に量り取り、90% メタノール水溶液で 50 mL にメスアップした。下記の条件で、溶解している CPT-11 量を HPLC にて測定した。

##### 【0018】

HPLC 条件:

カラム ; Symmetry Shield RP18 (3.5  $\mu$ m, 4.6  $\times$  50 mm)

カラム温度 ; 50  $^{\circ}$ C

流速 ; 2.0 mL/min

移動相 ; A 液を 50 mmol/L ギ酸緩衝液 (pH 5.5) / アセトリトリル/メタノール = 850/100/50、B 液を 50 mmol/L ギ酸緩衝液 (pH 5.5) / アセトリトリル/メタノール = 750/250/50 とし、B 液を 0～10.0% に 15 分間でリニアグラジェントし、その後 5 分間、A 液 100% で平衡化した。

注入量 ; 10  $\mu$ L

検出波長 ; 254 nm

##### 【0019】

室温での攪拌を 1 日及び 2 日した後の各水溶液中の CPT-11 の溶解量を測定した結果を表 1 に示す。なお、結果は水溶液 1 mL あたりの溶解 CPT-11 量 (CPT-11 mg/mL) で示す。

##### 【0020】

【表 1】

No.		水溶液 5 mL 中の成分添加量 (mg)		水溶液 pH	攪拌日数	
		酢酸 Na	サイクロキストリン 種類		1 日	2 日
本 発 明	1	100	—	4.0	28.07	20.87
	2	100	$\beta$ 92.5	4.0	29.46	29.13
	3	100	$\gamma$ 336	4.0	31.66	31.52
	4	100	$\gamma$ 672	4.0	30.89	32.09
	5	100	ヒトロキシアロピル $\beta$ 308	4.0	31.12	31.18
比 較 例	1	乳酸ナトリウム 250mg		4.0	—	19.03
	2	ジアセチルミド 150mg		4.2	15.04	14.82
	3	プロピレングリコール 1500mg		4.2	15.49	15.49

##### 【0021】

本発明のカンプトテシン類含有水溶液製剤は、いずれも CPT-11 の溶解性に優れていた。また、これらの水溶液製剤は、室温 (25  $^{\circ}$ C) に 3 日間、遮光せずに静置しても、変色は起こらず、結晶も析出しなかった。更に、振動しても GPT-11 の結晶の析出は

出証特 2005-3026071



認められなかった。

【0022】

実施例 2

次の製法により、下記の例 1～3 の注射剤を得た。

各添加剤を予め加えて溶かしておいた溶液の 3.5 mL に塩酸イリノテカン (CPT-11) 100 mg を加え、よく攪拌して溶かした。この液に各添加剤を含む溶液を加えて 5 mL とした。

【0023】

例 1

塩酸イリノテカン	100 mg
酢酸ナトリウム	100 mg
酢酸	380 mg
$\beta$ サイクロデキストリン	92.5 mg
注射用水	全量 5 mL

pH 4.0

【0024】

例 2

塩酸イリノテカン	100 mg
酢酸	380 mg
$\gamma$ サイクロデキストリン	672 mg
注射用水	全量 5 mL

pH 4.0

【0025】

本発明のカンプトテシン類含有水溶液製剤 (注射剤) は、いずれも微黄色澄明な水溶液であって、塩酸イリノテカンの結晶析出は認められなかった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 製造時に加熱する必要がなく、カンプトテシン類が安定に溶解しているカンプトテシン類含有水溶液製剤の提供。

【解決手段】 酢酸及び酢酸ナトリウムを含有し、pHが2～5であることを特徴とするカンプトテシン類含有水溶液製剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-035986
受付番号	50400229978
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成16年 2月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成16年 2月13日

特願 2004-035986

ページ: 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006884]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

1990年 8月 3日  
新規登録  
東京都港区東新橋1丁目1番19号  
株式会社ヤクルト本社

出証番号 出証特 2005-3026071